

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1907-1908. — N° 18

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE
DES
TROUBLES CARDIAQUES
AU COURS DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE
(QUELQUES RECHERCHES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 25 Novembre 1907

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Léon MAUPIN

Né le 15 décembre 1884, à Vannes (Morbihan),

Élève à l'École du Service de Santé Militaire.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Novembre 1907

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1907-1908. — N° 18

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE

DES

TROUBLES CARDIAQUES

AU COURS DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

(QUELQUES RECHERCHES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES)

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 25 Novembre 1907

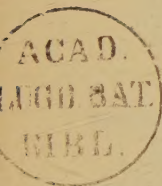
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Léon MAUPIN

Né le 15 décembre 1884, à Vannes (Morbihan),

Élève à l'École du Service de Santé Militaire.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Novembre 1907

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. HUGOUNENQ DOYEN.
J. COURMONT ASSESSEUR.
DOYEN HONORAIRE : M. LORTET

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. CHAUVEAU, AUGAGNEUR, MONOYER, BONDET, MAYET, SOULIER.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. LÉPINE
Cliniques chirurgicales		TEISSIER
Clinique obstétricale et Accouchements		BARD
Clinique ophtalmologique		PONCET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		JABOULAY
Clinique des maladies mentales		FABRE
Clinique des maladies des enfants		ROLLET
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS
Physique médicale		PIERRET
Chimie médicale et pharmaceutique		WEILL
Chimie organique et Toxicologie		POLLOSSON (A.)
Matière médicale et Botanique		X...
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ
Anatomie		CAZENEUVE
Anatomie générale et Histologie		BEAUVISAGE
Physiologie		GUIART
Pathologie interne		TESTUT
Pathologie et Thérapeutique générales		RENAUT
Anatomie pathologique		MORAT
Médecine opératoire		ROQUE
Médecine expérimentale et comparée		COLLET
Médecine légale		TRUPIER
Hygiène		POLLOSSON (M.)
Thérapeutique		ARLOING
Pharmacologie		LACASSAGNE
		COURMONT (J.)
		PIC
		FLORENCE

PROFESSEUR ADJOINT

Physiologie, cours complémentaire M. DOYON

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Pathologie externe	MM. VALLAS,	agrégé
Maladies des voies urinaires	ROCHET.	—
Maladies des oreilles, du nez et du larynx	LANNOIS,	—
Propédeutique chirurgicale	BÉRAUD,	—
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN,	—
Hygiène administrative	LESIEUR,	—
Accouchements	COMMANDEUR	—
Matière médicale	MOREAU	—
Embryologie	REGAUD,	—
Anatomie topographique	ANCEL,	—

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BARRAL	TIXIER	NEVEU-LEMAIRE	LAROYENNE
PAVIOT	REGAUD	PATEL	VORON
SAMBUC	ANCEL	J. LÉPINE	NOGIER
COURMONT (P.)	COMMANDEUR	LESIEUR	MOUNEYRAT
CHATIN	GAYET	MARTIN (Etienne)	
VILLARD	MOREL	CAVAILLON	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. TEISSIER (J.), Président ; PIC, Assesseur ;

MM. DOYON et SAMBUC, Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MON PÈRE

Officier d'Administration Principal du Service de l'Artillerie,
Chevalier de la Légion d'honneur.

A MA MÈRE

*En faible témoignage d'infinie reconnaissance
pour leur affection et leur dévouement qui
furent sans bornes.*

A MON FRÈRE. — A MES SŒURS

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MES MAÎTRES CIVILS ET MILITAIRES de Rennes et de Lyon

A Mon Président de Thèse,

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TEISSIER

Professeur de Clinique Médicale à l'Hôtel-Dieu,
Correspondant national de l'Académie de Médecine,
Chevalier de la Légion d'honneur.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR S. ARLOING

Professeur de médecine expérimentale et comparée
à la Faculté de Médecine de Lyon
Correspondant de l'Institut,
Commandeur de la Légion d'honneur.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FERNAND ARLOING

INTRODUCTION

Dès qu'eurent été précisés les symptômes de la dothiéntérie, l'attention des cliniciens fut attirée sur les troubles cardiaques qui viennent parfois compliquer son évolution et modifier son pronostic. Un des premiers, Laënnec en fait mention ; Louis donne du cœur myocarditique la description restée classique de l'organe flasque, plus ou moins décoloré, sans forme déterminée. Stokes, Zenker, Hoffmann continuent les recherches de ces illustres devanciers qu'Hayem résume en 1875 en donnant des troubles cardiaques au cours de la fièvre typhoïde le tableau clinique suivant :

Au cours du premier septénaire, la pointe du cœur bat à sa place normale, les battements sont forts et bien frappés, et le pouls est large, régulier, dicrote. Il devient plus dicrote et plus dépressible lors du second septénaire alors qu'apparaît au premier temps un bruit de souffle doux peu intense, maximum à la pointe et pouvant se prolonger jusqu'à la base. La troisième semaine amènera une ondulation de la paroi précordiale, un choc affaibli, un premier bruit assourdi, un second bruit normal ou dédoublé.

Ces complications cardiaques peuvent s'amender, tout en laissant parfois des séquelles cardiopathiques,

ou évoluer vers la syncope, la mort subite ou le collapsus. Hayem leur trouve tous les caractères d'un processus irritatif avec dégénérescence des éléments propres du tissu. Landouzy et Siredey vont chercher l'origine de cette dégénérescence du myocarde dans les lésions d'endartérite qu'ils relèvent au niveau des coronaires. Mais on a décrit depuis une myocardite parenchymateuse pure sans lésions des vaisseaux ni du tissu conjonctif dans certains cas de fièvre typhoïde.

La myocardite, d'ailleurs, n'explique pas tous les cas de troubles cardiaques au cours de la dothiènementérie ; et tels cœurs qui avaient présenté des irrégularités dans leur fonctionnement étaient à l'autopsie reconnus indemnes de toute lésion du myocarde. Bernheim, dans une communication datant de 1881 et dans la thèse de son élève Willaume (Nancy, 1887), insiste sur une forme spéciale de la fièvre typhoïde, « la forme cardiaque, caractérisée par une accélération paralytique primitive du cœur, indépendamment de complications pulmonaires antérieures et d'altérations de la fibre musculaire. Elle se caractérise par les symptômes suivants : accélération, faiblesse du cœur et du poulx, et par des phénomènes de stase viscérale et périphérique : engorgement pulmonaire, cyanose et refroidissement des extrémités. A ces symptômes peuvent se joindre des manifestations nerveuses d'ataxoadynamie. La forme cardiaque se termine presque toujours par la mort qui survient rapidement par collapsus ou par complication ; quelquefois elle est subite : c'est la forme cardiaque sidérante de la fièvre typhoïde. »

Si la symptomatologie et l'anatomie pathologique de ces manifestations cardiaques sont aujourd'hui bien connues, on n'en saurait dire autant de leur étiologie et de leur pathogénie. Notre modeste ambition se borne, d'après les recherches que nous avons pu faire soit à l'hôpital soit au laboratoire, à produire quelques documents concernant l'origine et les causes secondes des troubles cardiaques au cours de la fièvre typhoïde.

Après nous avoir donné le sujet de ce travail, M. le Professeur Teissier nous fait aujourd'hui le grand honneur d'en accepter la présidence. Nous lui devons toute notre reconnaissance pour la bienveillante attention avec laquelle il s'intéressa à ce modeste travail et l'aimable accueil qu'il nous a toujours ménagé. Qu'il consente à recevoir ici l'expression de notre vive gratitude et de notre profonde admiration.

M. le Professeur Arloing a bien voulu guider notre expérience dans les recherches de laboratoire, et nous lui devons tous nos remerciements pour la partie expérimentale de ce travail dont nous lui sommes entièrement redevable. Qu'il veuille bien accepter ce témoignage de sincère reconnaissance, ainsi que M. le Dr Fernand Arloing, qui nous prodigua son temps et ses conseils.

Que les médecins des hôpitaux de Lyon qui ont bien voulu mettre à notre disposition les observations prises dans leurs services, reçoivent aussi nos vifs remerciements.

Nos remerciements sont bien dus encore à M. le

Médecin Major Sacquépée, agrégé du Val-de-Grâce, dont les enseignements joints aux leçons de MM. les Médecins Majors Carrive et Rieux, répétiteur à l'Ecole de Lyon, firent une si profonde impression sur nous au début de nos études médicales, et nous permirent de suivre la carrière militaire.

Que ceux de nos camarades d'Ecole, qui nous furent des amis dévoués, agréent l'assurance de notre vive sympathie ! Merci en particulier aux Docteurs Audet, Buffé et Meslin, pour nous avoir gardé à Lyon la même amitié sincère qu'aux heureux jours de la Bretagne lointaine.

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE DES TROUBLES CARDIAQUES AU COURS DE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

(QUELQUES RECHERCHES CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES)

CHAPITRE PREMIER

ÉTIOLOGIE

(L'ÉPIDÉMICITÉ. — LE TERRAIN)

L'étiologie et la pathogénie des troubles cardiaques au cours de la fièvre typhoïde sont encore loin d'être élucidées, si nous en jugeons par la diversité des opinions émises et par la complexité des faits sur lesquels elles sont basées. Les uns incriminent des qualités différentes de la graine, une plus grande virulence du bacille ou de sa toxine, ou une association de ses effets pathogènes avec ceux d'autres microbes dont le résultat est d'exalter leur influence nocive. D'autres invoquent le génie épidémique, entité qu'on croirait dater de la scolastique, que la science moderne s'épuise à vouloir ensermer dans le cadre étroit de précises formules, mais qui termine, en éternel point d'interrogation, toute étude nosologique. D'autres encore étudient les causes secondes qui affaiblissent le terrain, « ces causes qui

permettent aux microbes de vaincre nos résistances mécaniques, anatomiques, dynamiques ou chimiques, humorales, statiques, ces causes que les anciens connaissaient bien, que les exagérations des enthousiastes ont failli faire nier à un moment où l'on s'imaginait que le germe à lui seul expliquait tout » (Charrin).

I. — L'épidémicité.

C'est la lecture du Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Paris qui nous renseigne le mieux sur la variété d'allures qu'a présentée la fièvre typhoïde dans la seconde moitié du siècle dernier. La maladie prend tour à tour une gravité différente et une physiologie spéciale, selon les localisations viscérales de ses complications. Trousseau avait signalé dans la typhoïde « cette grande variété d'expressions symptomatiques dominantes, si bien que les anciens qui n'avaient pu saisir leur unité pathologique avaient fait autant de maladies à part de ces différentes formes ».

En 1869, nous trouvons, sous la plume de Besnier, la première mention d'une épidémie « remarquable par la fréquence et l'importance des symptômes cardiaques ». Notons que cette même année paraît la thèse de Dieulafoy sur la mort subite au cours de la typhoïde et que Hayem l'année suivante publie son travail sur les myosites symptomatiques. Quelques années plus tard, en 1875, Hayem revient sur cette épidémie de 1869 où il a observé « le plus grand nombre de cas de mort par le cœur » et ajoute : « Il me semble que certaines causes étrangères à l'organisme ressortissant à

ce je ne sais quoi que les anciens désignaient sous le nom de génie épidémique peuvent exercer une certaine influence sur la détermination des phénomènes cardiaques. »

Pour M. le professeur Teissier « les complications viscérales qui compromettent l'issue de la fièvre typhoïde sont habituellement subordonnées à la nature de la constitution médicale régnante » mais il ne signale pas une plus grande fréquence des complications cardiaques, dans sa *Statistique des grandes maladies infectieuses à Lyon* (1880-1885).

Quelques années après, Feraud (th. Lyon, 1893-1894) insiste sur ce même caractère épidémique. « Il nous a été permis à nous-même de voir les huit typhiques dont nous rapportons les observations, atteints tous de complications cardiaques intenses ; tous habitaient Alger depuis assez longtemps pour qu'ils aient pris le germe de la maladie à la même source : ils sont entrés dans nos salles en une période de quatre semaines coïncidant avec une épidémie qui sévissait en ville, épidémie que du reste nous avons su avoir présenté des caractères de malignité sans avoir pu en connaître la cause. On ne peut d'un autre côté rattacher à une simple coïncidence l'apparition, chez nos huit malades, de myocardites graves ; nous n'avons retrouvé pareille relation dans aucune des épidémies observées à Alger précédemment. Il semble donc qu'on doit chercher dans une certaine spécificité du parasite ou tout au moins dans un produit spécial qu'il élaborerait dans certaines conditions étiologiques plutôt que dans d'autres la cause du développement de la myocardite.

Peut-être sous des influences qui nous échappent, les bacilles prolifèrent-ils d'une façon spéciale ou élaborent-ils en plus grande abondance une toxine qui agit particulièrement sur la fibre cardiaque.

Mossé (th. Lyon 1898) signale le même fait dans une épidémie sévissant alors à Marseille où les malades présentaient à peu près tous les signes d'une myocardite plus ou moins intense. Bouland (th. Paris 1899) note également la grande fréquence des cas de dothiéntérie où l'on posa cette année-là le diagnostic de myocardite. En cette même année 1899, M. Barbier insiste sur la fréquence anormale des symptômes cardiaques dans une communication à la Société de Pédiatrie, communication que reprend Calamet (th. Paris, 1901) pour admettre sur le degré de bénignité ou de gravité des fièvres typhoïdes qui se déclarent pendant qu'il règne, une action manifeste du génie épidémique.

Plus près de nous, en 1906, à la Société médicale des hôpitaux de Lyon, MM. Roque et Roubier ayant attiré à nouveau l'attention sur les troubles cardiaques de la fièvre typhoïde en dehors de toute myocardite, M. le professeur Lépine fit la remarque suivante : « Dans l'épidémie actuelle, ces troubles d'après ce que j'ai vu, semblent être particulièrement fréquents. Je viens d'observer six dothiéntéries ayant toutes de la tachycardie... Il serait désirable que les chefs de service consultent leurs observations pour voir si c'est une caractéristique de cette épidémie. » Il a d'ailleurs bien voulu nous confirmer oralement l'intérêt que pourrait présenter cette étude.

Depuis, l'épidémie de l'Arbresle est venue encore nous fournir une importante preuve de ce caractère épidémique des manifestations cardiaques de la fièvre typhoïde. M. le professeur Pic nous a signalé leur fréquence anormale parmi les malades qu'il avait vus ; et nous nous sommes adressé au médecin des épidémies du canton de l'Arbresle, M. le Dr Michel qui a bien voulu par lettre nous confirmer ce fait : « Sur soixante-dix malades que j'ai pu traiter, j'ai vu des troubles cardiaques environ cinq fois. Ces troubles présentaient un caractère épidémique. Deux fois particulièrement ils ont été d'une rapidité extraordinaire... Depuis lors je donne de la caféine à tous mes typhiques, car rien ne permet de prévoir cet accident qui a paru plus fréquent chez les femmes. » (14 octobre 1907.)

Fréquence relative. — Quelle est d'ailleurs la fréquence relative de ces manifestations cardiaques ? Les chiffres donnés sont excessivement variables et leur variété témoigne de l'épidémicité de cette complication, et peut-être de divergences d'opinions sur ce qu'on appelle la « forme cardiaque ». Hayem déclarait avoir vu peu de dothiéntéries sans affaiblissement du cœur, alors que Demange, dix ans après, ne voyant en cette forme qu'un ensemble de signes préagoniques, la déclare peu fréquente. Bouland (th. Paris 1899) donne le chiffre de 1 sur 2 ; M. Mollard relève des troubles cardiaques chez 4 sur 5 convalescents de typhoïde, alors que M. le professeur Weill n'en observe que 6 cas sur 54. Sur 160 observations prises dans le service de M. le professeur Renaut, Guyard relève 26 fois des troubles

cardiaques, et il en note 21 sur 92 observations du service de M. le professeur Bondet. Nous sommes là en présence de symptômes non pas constants, mais observés au décours de la maladie dans des conditions et sous des influences qu'il y a quelque intérêt à préciser pour en déduire une thérapeutique rationnelle. Nous avons recherché, parmi les observations de fièvres typhoïdes, qu'on nous a si obligeamment permis de consulter dans différents services de l'Hôtel-Dieu et de la Charité, les cas où étaient relevés soit des troubles du rythme cardiaque (embryocardie, rythmie, tachycardie), soit des altérations des bruits (souffle mésosystolique, bruit de galop, assourdissement des bruits, disparition du premier bruit). Nous avons, d'autre part, noté les maladies antérieures énumérées dans les antécédents de ces malades, leur âge et l'année de leur fièvre typhoïde.

Sur un ensemble de 671 observations ainsi lues avec soin, il y en avait 157 où quelqu'un de ces troubles, seul ou associé à quelque autre signe d'affaiblissement cardiaque ait paru suffisamment net pour être relevé. Ces observations s'échelonnaient sur une période d'environ douze ans; ce qui permet d'éliminer toute variation tenant à l'épidémicité. La moyenne globale des cas de troubles cardiaques était donc de 24,8 pour 100, ou environ 1 cas sur 4. Ces signes anormaux ont naturellement pu se surajouter au décours de l'infection éberthienne; en tenant compte seulement de ceux qui ont paru dominer dans chaque cas pris en particulier, nous trouvons :

Embryocardie	41
Arythmie, tachycardie.	34
Souffle mésosystolique.	40
Bruits sourds, galop	43

Les galops relevés dans ces observations ont du souvent être, en réalité, des rythmes à trois temps par addition d'un souffle extracardiaque aux deux bruits normaux, comme l'a bien montré M. le professeur Teissier en 1881, et il conviendrait sans doute d'en ajouter un certain nombre aux souffles mésosystoliques de la catégorie précédente.

Dans la plupart des cas — ceux par exemple où l'on notait seulement de l'arythmie et de la tachycardie — le départ entre l'origine myocarditique de ces signes et la possibilité d'une accélération paralytique du cœur, selon l'hypothèse de Bernheim, nous a paru particulièrement difficile. Notre modeste rôle se bornait à un travail de statistique et de tels diagnostics différentiels, si délicats à faire à distance, ne rentraient pas dans le cadre de ce travail.

Dans 115 de ces cas sur 157, les antécédents étaient signalés « nuls » ou « inconnus », ce qui empêchait de baser sur l'étude du terrain l'étiologie des 4/5 des cas. Dans les 42 autres, le rhumatisme était noté 17 fois, l'alcoolisme 8 fois et la tuberculose 15 fois.

Gravité de l'affection. — L'intensité des phénomènes infectieux influe-t-elle sur cette fréquence des troubles cardiaques? Sont-ce les cas graves qui s'accompagnent le plus souvent de ces déterminations? On est tenté de répondre oui, d'emblée, sans plus

examiner la question, et c'est ce que fit Liebermeister en accusant l'hyperthermie de produire la myocardite typhique. Cette opinion ne peut se soutenir dans tous les cas : on observe des fièvres typhoïdes où la courbe de température ne dépasse pas 40 degrés et où apparaissent cependant l'arythmie et l'embryocardie. Fabre (de Marseille) insistait, dès 1877, sur ce défaut de rapports entre l'intensité de la fièvre et les phénomènes cardiaques. « Ce défaut de rapports serait capable d'étonner ceux qui, suivant une tendance très répandue aujourd'hui, oublient une notion fondamentale en étiologie : tout état morbide est le produit de deux facteurs, une cause extérieure qui le propose et une cause intérieure qui l'accepte. Cette prédisposition qui est générale, appartenant à l'individu tout entier, se double de prédispositions propres à chaque organe. Pour qu'une influence morbide se fasse sentir, il faut donc non seulement qu'une action extérieure se présente, mais encore que l'individu et ses organes soient disposés à le recevoir. » De là l'importance de bien connaître le terrain pour pronostiquer l'évolution de toute infection. M. le professeur Weill déclare aussi qu'on ne peut attribuer à la forme de la maladie une voie d'appel en quelque sorte pour les influences pathogènes capables d'agir sur le myocarde, car les troubles fonctionnels les plus intenses et les plus durables qu'il ait relevés se sont montrés l'un chez une fille de douze ans, qui avait une dothiéntérie légère, et l'autre chez une fille de dix ans, dont la maladie évolua en vingt-huit jours, mais avec une certaine bénignité. Nous avons, d'autre part, recherché la

fréquence des signes de troubles cardiaques parmi les cas de fièvres typhoïdes suivies de mort : sur 31 de ces cas, pendant l'évolution de la maladie, 15 fois (c'est-à-dire 1 fois sur 2) on avait noté des symptômes décelant l'affaiblissement du cœur. Ces symptômes sont donc plus fréquemment observés au cours des fièvres typhoïdes qui se terminent par la mort qu'au cours de celles qui aboutissent à la guérison.

Mode de traitement. — Le mode de traitement semble avoir été incriminé à tort par Plicque qui accuse la méthode de Brand d'être chez les sujets débiles une cause de complications cardiaques consistant en une dégénérescence du myocarde ou en désordres fonctionnels de l'innervation. MM. Tripier et Bouveret ont réfuté cette opinion depuis longtemps déjà en écrivant : « L'eau froide est un vrai tonique du cœur. Le bain froid apaise l'accélération de la circulation et relève le pouls : il atténue ou fait même disparaître les premiers signes de l'affaiblissement du cœur. Ce résultat n'est obtenu dans toute sa plénitude, comme d'ailleurs la plupart des autres effets de la médication réfrigérante, que dans les cas traités de bonne heure et très régulièrement. »

II. — Le Terrain.

Le génie épidémique relève lui-même d'une série de causes secondes étrangères à l'individu, comme les saisons, la pression barométrique, le climat, l'état hygrométrique, etc., qui influent sur l'évolution des

maladies d'une façon certaine mais encore mal définie. D'autres causes secondes de l'infection sont inhérentes au sujet lui-même et on les a invoquées à côté de l'épidémicité pour expliquer telles ou telles déterminations viscérales de la maladie : ce sont toutes celles qui prédisposent le terrain aux atteintes du germe ou qui en affaiblissent la résistance. Nous les énumérerons, en comparant les chiffres que nous ont donnés nos recherches à ceux fournis par les auteurs.

Age. — Pour M. le professeur E. Weill la myocardite est rare chez l'enfant : il cite 54 cas de fièvre typhoïde dont 4 furent mortels sans qu'il y eut une fois mort par le cœur, mais dont 6 (soit 11 pour 100) présentèrent à l'auscultation des signes d'affaiblissement cardiaque. Ces signes révélaient sans doute des troubles fonctionnels sous la dépendance du système nerveux, et non des lésions anatomiques du myocarde. Le cœur de l'enfant est presque toujours indemne de tout passé pathologique, tandis que le myocarde de l'adulte, de par la tare indélébile d'atteintes antérieures infectieuses ou toxiques, résiste moins bien à l'action nocive des maladies ultérieures. La seconde enfance paraît déjà plus prédisposée que la première enfance à présenter ces troubles cardiaques qui sont relativement rares au-dessous de sept ans (Calamet, Th. Paris 1901). Sur 100 cas espacés sur une période de sept ans, relevés dans le service des IV^{es} femmes, 33 fois nous avons trouvé des signes d'affaiblissement cardiaque alors que les observations prises à la Charité ne nous donnaient qu'une proportion variant entre 17 et 25 pour 100. Les

adultes semblent plus exposés que les enfants à présenter ces complications.

Sexe. — Dewèvre semble admettre que le sexe masculin meurt plus facilement par le cœur au cours de la dothiéntérie, mais sa statistique porte surtout sur des relevés de registres d'hôpitaux militaires. Guyard, par contre, cite un grand nombre de cas de myocardite typhique survenus chez des femmes. Nous n'avons pas obtenu de différence telle qu'elle nous permette de trancher la question.

Maladies antérieures. — Pour Trousseau et Peter, les scarlatineux atteints de complications cardiaques sont des rhumatisants chez lesquels le rhumatisme est réveillé par la scarlatine et se présente sous la forme viscérale. Il y aurait une dépendance absolue entre les lésions cardiaques de la scarlatine et la diathèse rhumatismale. En est-il de même pour la typhoïde? Pour la majorité des auteurs, non. Le rhumatisme se localise beaucoup plus rarement sur le myocarde que sur l'endocarde et le péricarde : or, c'est celui-là qui est le plus souvent atteint au cours de la fièvre typhoïde. Nous n'avons relevé que rarement la présence du rhumatisme ou d'une endocardite antérieure dans les antécédents des malades dont le cœur était touché pendant leur dothiéntérie (environ 7 à 12 fois sur 100), et nous avons une proportion analogue dans les cas où le fonctionnement du cœur était resté normal.

La tuberculose ne semble pas avoir d'influence nette.

Suivant une loi de pathologie générale, tout organe devenu du fait d'une atteinte antérieure *locus minoris resistentiæ* sera plus apte qu'un autre à être lésé par une maladie infectieuse consécutive. Un myocarde déjà atteint par la sclérose, un système nerveux déjà mal équilibré seront évidemment des lieux d'élection où se localisera la prochaine atteinte microbienne ou toxique. Pour Hayem, le développement de ces affections cardiaques est certainement favorisé par l'alcoolisme, l'alimentation défectueuse et la misère. Fernet, Guyard et Plicque insistent également sur leur rôle étiologique, et M. le professeur Renaut signale, au cours de l'étiologie de la myocardite segmentaire, le rôle prépondérant de l'alcoolisme. Pour Bernard (th. Paris, 1872), l'embryocardie se produit le plus souvent chez des dégénérés et des artérioscléreux qui contractent une affection aiguë.

Nous pouvons aussi rappeler l'histoire du malade observé en 1886 par Landouzy et Siredey qui, déjà atteint par un processus d'artérite typhoïdique des coronaires datant de deux ans, succomba de mort subite par myocardite au cours d'une récurrence de fièvre typhoïde; M. le professeur Teissier a cité dans son cours le cas d'un jeune homme qui, à l'occasion d'une typhoïde, fit une myocardite et présenta un curieux exemple de bradycardie par tendance atavique au pouls lent permanent. Il est vrai que Landouzy signale trois cas de complications cardiaques survenus chez des malades dont le cœur ne présentait auparavant aucune altération et dont aucun n'était ni rhumatisant ni syphilitique ni alcoolique ni saturnin, et que les convales-

cents chez qui M. Mollard releva des troubles cardiaques avaient le cœur indemne avant leur maladie.

Ces deux faits ne peuvent infirmer une loi générale, et tout typhique dont le myocarde est adultéré par des atteintes toxiques ou microbiennes, est par là même prédisposé à faire des complications cardiaques. Les adultes sont, nous l'avons déjà vu, plus souvent atteints que les enfants. Notons aussi la difficulté de retrouver parfois l'éthylisme dans les antécédents, quand on n'a pour renseignements que ceux fournis par le malade.

Surmenage, fatigues. — Leur rôle étiologique n'est pas contestable puisque l'infection éberthienne est adjuvée par toutes les causes qui affaiblissent le myocarde ou causent la dépression du système nerveux régulateur du cœur. Nous avons cité plus haut l'opinion d'Hayem sur ce point.

CHAPITRE II

PATHOGÉNIE

Le premier essai d'explication des manifestations cardiaques de la fièvre typhoïde, date de Liebermeister qui croyait la température du sang dans les maladies infectieuses suffisante pour troubler la nutrition des fibres musculaires. Pour lui, les propriétés contractiles des cellules disparaissent dès qu'elles sont placées dans des conditions tout à fait anormales de température, et il prenait pour un état inflammatoire l'état vitreux qu'elles présentaient alors et qui était analogue à celui qu'il observait dans les myosites.

Cet état vitreux, Hayem l'obtient toutes les fois qu'il place une fibre musculaire au contact par exemple d'eau distillée; de plus, il montre que les muscles peuvent sans s'altérer, subir une température élevée. Mais il conserve la théorie de l'origine musculaire de ces troubles cardiaques, tout en la modifiant. Le sang au cours des infections renferme des produits anormaux qui en se fixant sur les muscles y déterminent une sorte d'irritation inflammatoire: d'où l'origine dyscrasique des troubles cardiaques et les caractères qu'il leur trouve de « processus irritatif avec dégénérescence des éléments propres du tissu ».

Hayem ne relève pas seulement des altérations du

muscle; il signale encore des lésions de ses petites artères et ce sont ces lésions artérielles qui vont servir de base aux théories émises par la suite. Ainsi en 1881, H. Martin se déclare frappé par la grande fréquence du processus d'endartérite progressive et oblitérante, dont la conséquence se traduit par des lésions viscérales qu'on ne pouvait expliquer. Il définit l'endartérite par l'action irritante exercée sur les parois vasculaires par les agents de toute nature, connus et inconnus, que l'on peut trouver dans le torrent circulatoire. « L'endartérite, fait initial, détermine des lésions interstitielles de sclérose non point en vertu d'une diathèse fibreuse spéciale, mais par suite d'une insuffisance de la circulation sanguine. La nutrition étant alors profondément troublée, les éléments nobles ou fonctionnels dont les exigences nutritives sont considérables dégénèrent, perdent leurs propriétés spéciales et reviennent à l'état indifférent ou meurent définitivement. Pendant ce temps un travail d'ordre inverse s'accomplit dans le tissu interstitiel. Une nutrition imparfaite excite sa vitalité; il absorbe alors presque tous les matériaux nutritifs disponibles et passe insensiblement à l'état fibreux. » Il pose en loi ce fait que l'endartérite progressive a pour conséquence première l'apparition d'une sclérose dystrophique, et il cite la myocardite typhoïdique comme exemple d'une des formes aiguës de ce processus.

Landouzy et Siredey adoptent cette théorie: pour eux aussi il n'y a nulle parité obligée entre l'hyperthermie et l'altération de la fibre cardiaque, et ils se font les avocats de l'endartérite, à la fois effet et cause,

effet de l'infection et cause de la dystrophie cardiaque. Ils décrivent, en outre, ces maladies de cœur tardives, dont l'origine rhumatismale n'est pas soutenable, mais qui relèvent de cardiopathies datant d'une dothiéntérie antérieure et devenues chroniques. L'inflammation parenchymateuse est consécutive à ces lésions discrètes et disséminées des petites artères, dont la marche lente et progressive réserve pour l'avenir les plus terribles surprises.

Après avoir successivement placé dans les muscles, dans le sang, dans les artères l'origine des troubles cardiaques au cours de la fièvre typhoïde, voici qu'on invoque, en 1882, une action directe du poison typhique sur l'innervation cardiaque, et que Bernheim (de Nancy) désigne sous le nom de « forme cardiaque » de la dothiéntérie « les cas dans lesquels sans altération notable de la fibre musculaire, sans lésions pulmonaires préalables, sans complications qui puissent l'expliquer, le cœur se prend, le pouls devient fréquent, petit, dépressible: cette accélération paralytique du cœur entraîne la mort ».

Son élève, Willaume, dans sa thèse (Nancy, 1884) distingue les formes cardiaques pures où l'akynésie cardiaque existe de façon isolée, et les formes cardiaques avec symptômes nerveux concomitants. Des premières, il cite des observations cliniques suivies d'autopsies où le myocarde fut reconnu indemne de toute lésion. D'ailleurs, pendant l'évolution de celles-ci, les bruits du cœur n'avaient pas présenté d'altération. Le mécanisme de ces accidents est attribué par Bernheim à l'action du poison typhique sur le cœur, à la façon de

la digitale et des acides biliaires qui ralentissent le cœur par irritation de son centre modérateur. L'accélération désordonnée du cœur résulte d'une modification de l'innervation de cet organe produite par la concentration de l'agent infectieux sur le pneumogastrique qui se paralyse. L'affolement des fonctions cardiaques est encore accru par l'abaissement de la tension artérielle, si remarquable dans la fièvre typhoïde et dû au relâchement de la tunique musculaire des vaisseaux sous la même influence.

Ces troubles sont-ils d'ordre purement fonctionnel, où relèvent-ils de lésions du bulbe, du grand sympathique, du pneumogastrique ou du plexus cardiaque, d'altérations de cellules nerveuses qui n'ont pas encore été mises en évidence ? Dewèvre n'a-t-il pas trouvé, dans un cas de mort subite au cours de la fièvre typhoïde, non pas des lésions du myocarde, mais des altérations du pneumogastrique gauche ? Et dans une récente thèse de Paris, Muron S. Tchilian ne propose-t-il pas d'appeler « forme bulbaire » de la dothiènementérie, une forme caractérisée par une accélération des battements du cœur en dehors de toute lésion du myocarde ou de toute complication pulmonaire ? C'est encore à une parésie du pneumogastrique que, dans une discussion à la Société médicale des hôpitaux de Paris, Rendu attribue la plupart des troubles cardiaques de la fièvre typhoïde, et que Huchard se plaint également de ce qu'on a fait jouer « un trop grand rôle à la myocardite infectieuse et pas assez à la névrite infectieuse qui doit avoir aussi une grande, peut-être la plus grande influence ».

Nul ne nie l'existence de la myocardite typhique : on se borne à en mettre en doute la fréquence et à rechercher dans des troubles survenus dans l'innervation du cœur l'explication de ces phénomènes pathologiques. C'est ce qu'exprime Huchard en disant que si la variole est surtout myocardique, la fièvre typhoïde est surtout neuromyocardique. D'ailleurs, depuis cette époque, MM. Weill et Barjon ont décrit une myocardite parenchymateuse pure sans lésions ni des vaisseaux ni du tissu conjonctif, survenant au cours de la fièvre typhoïde.

La grande variété des opinions ainsi émises montre bien la complexité des phénomènes et la difficulté de résoudre l'énigme par une solution univoque. Et Charrin, en se plaçant en face du même problème, écrivait : « Il importe en présence de ces constatations, pour qui veut les comprendre, de se rappeler que les poisons bactériens agissent sur la structure du muscle cardiaque, sur celle de l'endocarde, du péricarde, sur la vitesse du courant sanguin, sur la composition, sur la crase du contenu vasculaire, abaissant le taux de l'oxygène, de l'albumine, des matières minérales, du glucose, altérant les globules, leur isotonie, etc., on voit dès lors que tous les facteurs qui prennent part à la genèse de ces bruits sont capables d'être intéressés. » On ne peut pas isoler le cœur du reste de l'organisme et le soustraire à l'influence des lésions portant sur le système nerveux ou de l'empoisonnement général de l'économie. Jusqu'ici nous avons essayé de montrer que les conditions étiologiques qui forment le terrain ne peuvent nous donner l'explica-

tion désirée; nous avons vu encore que les lésions anatomiques, bien loin de se répéter constamment, sont variables dans leur siège et dans leur importance, et même dans certains cas n'existent pas. Et nous voilà amenés à considérer la graine et à nous demander si l'on n'a pas cherché dans des qualités différentes du microbe ou de sa toxine, dans des modes particuliers de leur action la raison d'être de ces complications, soit que le bacille agisse seul, ou soit qu'il associe son influence pathogène à celle d'autres infiniment petits pour venir à bout de nos résistances organiques.

Le bacille d'Eberth est fréquent dans le sang des malades (J. Courmont), beaucoup plus fréquent que ne le croyait autrefois Vincent qui voulait expliquer par sa rareté dans le sang, la rareté des localisations éberthiennes sur l'endocarde.

Cependant on l'a retrouvé au niveau de l'endocarde soit seul (Vincent), soit associé à un coccus (Viti); Mirles déclara avoir trouvé des colonies de bacilles d'Eberth dans les parois des capillaires cardiaques, et Chantemesse et Widal ont également retrouvé le bacille typhoïdique dans le myocarde. Le microbe, seul, peut donc, parmi tant d'autres déterminations viscérales de la dothiéntérie, causer les complications cardiaques; et Grancher prétend comprendre mieux, à cause de la précocité des accidents, les lésions du myocarde par une localisation des bacilles sur la fibre cardiaque plutôt que par une action de leur toxine. Cette explication perd de sa valeur quand on songe d'abord que les accidents cardiaques ne sont pas si précoces que Grancher le dit et ensuite que dans la myocardite aiguë de la

diphthérie, dans laquelle, comme on sait, le bacille de Loeffler n'est pas versé dans le torrent circulatoire, les lésions de la fibre cardiaque sont d'ordre uniquement toxique. Notons cependant que M. Fernand Arloing a obtenu des troubles cardiaques par injections d'émulsions de bacilles tuberculeux.

L'influence des toxines sur le système cardiovasculaire est une notion bien établie aujourd'hui. En 1891, M. le professeur Arloing mettait en relief par des tracés pris sur le lapin, après injection intraveineuse de cultures filtrées du *Staphylococcus pyogenes aureus*, l'hyperexcitabilité développée par les sécrétions du microbe dans les centres nerveux vaso-dilatateurs de cet animal : après une telle injection, l'excitation du nerf dépresseur de Cyon amène une chute de pression beaucoup plus considérable que celle obtenue avant d'avoir procédé à l'injection. MM. Charrin et Gley avec M. le professeur Teissier ont également mis en relief le rôle des toxines pyocyaniques dans l'élévation de la pression artérielle, au cours de leurs expériences.

MM. Rodet et Courmont obtinrent chez le chien de l'accélération puis de l'affaiblissement du cœur en opérant avec des cultures du staphylocoque pyogène, surtout quand ils employèrent des cultures complètes stérilisées par la chaleur. M. le professeur Arloing et son élève Artaud se servirent de la pneumobacilline et de la toxine du bacille *liquefaciens bovis* : ils leur trouvèrent un pouvoir vasodilatateur considérable. Les substances solubles du bacille de la morve jouent aussi le rôle de modificateur cardiovasculaire en ralentissant d'abord le cœur et en créant de l'hypertension et en

faisant place secondairement à de l'hypotension avec tachycardie.

Les expériences de Roger en 1893 ont complété ces données sur « les poisons cardiaques d'origine microbienne » auxquels il attribue la plupart des accidents qui surviennent au cours des maladies infectieuses. Roger expérimenta sur la grenouille avec les cultures du *Bacillus septicus putridus*, injectées sous la peau ou le péritoine de l'animal après stérilisation : au bout de dix à quinze minutes le cœur s'arrêta en diastole et devint complètement inexcitable. Il prouvait ainsi que le poison agit sur le myocarde ; en opérant ainsi sur la pointe du cœur isolée placée dans un bouillon de cultures du bacillus septicus, il obtenait une inexcitabilité de cette pointe du cœur au bout d'un temps cinq fois plus court qu'en plaçant cette pointe du cœur dans du lait pur ou dans du bouillon pur, et il concluait : « Les expériences en dehors de l'organisme démontrent que la toxine n'agit pas par l'intermédiaire du bulbe et du pneumogastrique ; les recherches sur la pointe isolée mettent les ganglions hors de cause ; l'inexcitabilité du myocarde après cessation des battements du cœur porte à penser que c'est le muscle qui est atteint. » Et il comparait l'action de la toxine à l'action de la muscarine. Il refit des expériences avec les toxines du *Proteus vulgaris* et du bacille diphtérique, qui lui fournirent des résultats analogues.

On comprend que de tels résultats expérimentaux mettant en lumière l'action sur le cœur des produits solubles microbiens, aient conduit à demander aux toxines éberthiennes l'explication de certains symp-

tômes cliniques. Malheureusement une difficulté naît de la grande variabilité de ces produits solubles dans leurs qualités et leurs effets « de telle sorte que dans des recherches spéciales avec ces agents on doit s'attendre à des variations portant non seulement sur les doses nécessaires pour produire les troubles habituels, mais sur les actions physiologiques et toxiques qu'ils déterminent. » (Teissier et Guinard.)

Sanarelli, étudiant dans les *Annales de l'Institut Pasteur*, les symptômes de la fièvre typhoïde reproduite expérimentalement chez le cobaye et le lapin, ne signale aucun trouble cardiovasculaire. Mais Ramond (thèse Paris, 1897), après avoir remarqué que le cœur ne semble pas atteint au cours de la fièvre typhoïde expérimentale ajoute : « Il est probable que la toxine typhique ne frappe le système myocardique que lorsqu'elle est portée à un degré de virulence extrême. D'ailleurs nous avons pu vérifier avec M. Courtade dans le laboratoire de M. Chantemesse que l'injection de toxine typhique chez la grenouille du moins, n'altérerait pas sensiblement la contraction cardiaque alors qu'elle supprimait toute réaction dans le système musculaire moteur. Ainsi s'explique sans nul doute la régularité du pouls au début de la fièvre typhoïde chez l'homme. »

Chantemesse et Lamy en 1900, — le premier d'entre eux avait déjà obtenu l'arrêt en diastole du cœur de la grenouille par injection de toxine typhique, deux ans auparavant — étudient l'action des toxines microbiennes sur le cœur isolé. Ils se servent d'un cœur de tortue séparé du reste de l'animal et alimenté par la circula-

tion artificielle de sang frais défibriné auquel la toxine était ajoutée en proportion déterminée. Leurs conclusions sont les suivantes : « Le poison typhique amène la mort du cœur avec inexcitabilité absolue en un temps variable selon la dose mise en contact avec le myocarde : les manifestations de l'intoxication n'apparaissent qu'après une période de latence absolue... Tout se passe comme si les éléments anatomiques s'imprégnaient insensiblement du poison sans que leur fonctionnement ait à en souffrir jusqu'à une certaine limite voisine de la saturation... ce n'est qu'une hypothèse, mais on élimine l'autre hypothèse d'une action de la toxine sur le sang en mélangeant la toxine au sang quelques heures avant l'expérience. C'est donc bien sur les éléments anatomiques du myocarde qu'agit le poison typhique dans nos expériences de circulation artificielle... Le sang d'un animal inoculé avec cette toxine exerce sur le cœur une action excitante qui paraît tout l'opposé de l'effet direct du poison. Cette action ne se manifeste que si le sang a été prélevé au moment précis de la réaction. Elle paraît due non seulement à la toxine modifiée par son passage à travers l'animal, mais à la substance nouvelle fabriquée par l'organisme sous l'influence de la toxine. »

Carrière et Dancourt invoquent aussi l'imprégnation du myocarde par la toxine typhique pour expliquer l'affaiblissement des bruits cardiaques, la tachycardie et les stases périphériques et on n'a trouvé comme cause de la bradycardie survenant au décours de la typhoïde (thèse Boisseau, Lyon, 1906), « qu'une propriété particulière de la toxine éberthienne agissant sur les centres

bulbaires en exhibant les centres accélérateurs comme elle agit sur certaines parties du système nerveux central. » Citons enfin les récentes expériences de Josué (octobre 1907) qui a déterminé des altérations cardiaques complexes en injectant à des lapins des cultures stérilisées de bacilles typhiques sous la peau en même temps qu'il faisait des injections intraveineuses d'adrénaline selon la technique habituelle et qui obtint ainsi une énorme hypertrophie cardiaque.

Pourquoi la même toxine ne donne-t-elle pas dans tous les cas les mêmes lésions, se traduisant cliniquement par les mêmes symptômes ?

Et pourquoi le tableau clinique et le pronostic de l'affection se modifient-ils par l'addition de ces troubles cardiaques, survenant parfois épidémiquement ?

« Le pronostic et la marche de la fièvre typhoïde, dit Vincent, sont subordonnés à des conditions complexes dont le mécanisme intime déroute assez souvent les prévisions cliniques du médecin... On incrimine alors soit une virulence exceptionnelle du microbe typhique soit la faiblesse de l'organisme qui en a été la proie, mais cette double hypothèse ne saurait être généralisée à tous les cas. Elle ne cadre pas, en particulier, avec certains faits épidémiques... où l'on voit des sujets très vigoureux succomber rapidement aux atteintes de la fièvre typhoïde alors que d'autres, moins robustes et soumis d'ailleurs aux mêmes conditions d'habitat, de nourriture, d'occupations journalières, — et aussi d'infection, — ne présentent que des manifestations moins sévères du même processus...

« L'association éventuelle d'un autre microbe avec celui de la fièvre typhoïde est peut-être susceptible de fournir l'application de quelques-uns de ces cas anormaux... Si l'on songe combien sont nombreux dans la typhoïde les facteurs d'épuisement de l'organisme : empoisonnement microbien, dépenses vitales amenées par la fièvre, diarrhée, défaut d'alimentation, toutes causes qui affaiblissent déjà considérablement la résistance du malade vis-à-vis des agents des infections secondaires, on ne peut être surpris de la fréquence d'une association microbienne intercurrente, telle que celle du streptocoque dans le cours de la propathie typhoïdique. La pénétration des germes secondaires dans un organisme déjà défaillant et vicié est facilitée par les ulcérations des plaques de Peyer qui sont autant de portes d'entrée ouvertes aux microbes infectieux habitant le tube digestif. »

Et Vincent rapproche cette hypothèse d'une autre théorie, aujourd'hui bien établie, qui proclame la quasi nécessité d'une association microbienne pour causer le tétanos (Vaillard et Vincent). Mais il se borne à lancer cette hypothèse sans chercher à la justifier.

Ainsi nous avons jusqu'ici noté une épidémicité certaine, nous avons cherché ensuite dans les causes secondes dont l'ensemble forme le terrain où se développe l'infection, la raison d'être de ces déterminations cardiaques et nous n'avons pas trouvé d'explication valable pour tous les cas. L'étude de la graine dans ses rapports avec les manifestations cardiaques de la typhoïde est loin d'être complète : à part les expériences de Chantemesse et Lamy, rien de net, rien de

précis, tout n'est qu'hypothèse. Et encore ces auteurs ont-ils opéré sur le cœur d'un animal à sang froid, isolé du reste de l'organisme. Nous n'avons pas trouvé mention d'expériences faites sur le cœur d'un animal à sang chaud. Tous les autres auteurs se sont bornés à proposer des explications sans les soumettre au contrôle expérimental.

Il serait temps de pouvoir tabler sur des expériences bien conduites pour connaître le rôle précis du bacille et de sa toxine dans les déterminations cardiaques de la fièvre typhoïde.

CHAPITRE III

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Les expériences que nous publions ont porté sur l'intoxication aiguë provoquée chez le chien par les produits solubles du bacille d'Eberth et d'un autre microbe.

Notre choix, pour ce second microbe, a porté sur le staphylocoque : c'est un microbe banal au cours des infections associées, mais en particulier Frœnkel et Senger l'ont retrouvé en même temps que le bacille d'Eberth au cours d'endocardites typhoïdiques.

Nous avons étudié chez le chien au moyen de la méthode graphique les effets des produits solubles de chacun de ces bacilles introduits par la voie intraveineuse, sur le cœur, sur la pression et sur la respiration ; puis nous avons associé leurs effets d'abord par des injections des toxines de l'un et des toxines de l'autre, ensuite par des injections du mélange de ces toxines à parties égales. Nous n'envisageons pas dans ce travail les suites éloignées de l'intoxication, nous ne relevons que les troubles mécaniques immédiats aux inoculations intraveineuses, et enregistrés par la méthode graphique.

Ces expériences ont été faites au Laboratoire de médecine expérimentale, sous la direction de M. le professeur Arloing. Les cultures employées de bacilles d'Eberth et de staphylocoque étaient celles de ce même laboratoire : quatre à cinq jours après leur ensemencement en bouillon, elles étaient filtrées sous pression. Elles ont été injectées aux animaux en expérience dans la veine jugulaire, par doses variant de deux à neuf centimètres cubes, sans dépasser jamais 6 cc. 5 par kilogramme de poids vif de l'animal. L'expression de « toxine éberthienne » et de « staphylotoxine » que nous employons plus bas, désigne le bouillon de culture, ainsi filtré, où se sont développés les produits solubles de l'un ou l'autre de ces bacilles.

Nous donnons ci-après le protocole de ces expériences :

EXPÉRIENCE I

Chien, 20 kilogrammes, reçoit 63 centimètres cubes en sept injections intraveineuses de 9 centimètres cubes par seringue (soit 3 cc. 15 par kilogramme de poids vif), de toxine Eberth du laboratoire.

Après la première injection, chute presque immédiate et considérable de la pression artérielle, avec arrêt des battements du cœur, comme si on avait arrêté le cœur par excitation du pneumogastrique. Les effets durent environ quinze secondes et le cœur se remet à battre; les pulsations sont amples et dicrètes et la pression remonte au point de dépasser le niveau primitif.

Ce relèvement de la pression s'accompagne de phéno-

mènes d'excitation : mouvements de défense, plaintes, accélération considérable et augmentation de l'amplitude des respirations. Puis les battements du cœur et la pression reviennent à l'état normal ; la respiration se ralentit et les mouvements diminuent d'intensité. L'animal est comme dans un état d'assoupissement et ne réagit plus autant.

On procède à une deuxième injection ; après quelques secondes, la pression manométrique s'abaisse, le cœur s'accélère, les mouvements respiratoires se rapprochent un peu et augmentent d'ampleur. Au bout de quinze à vingt secondes, les battements du cœur sont plus lents et plus énergiques, les pulsations sont très dicrètes, la pression monte et dépasse le chiffre atteint antérieurement.

Pendant ce temps, quelques phénomènes d'excitation troublent un peu la respiration, mais faiblement si on les compare aux mouvements provoqués par la première injection. A noter l'irrégularité des systoles, alternativement très faibles et très énergiques.

A la suite de plusieurs injections, on observe des phénomènes de crises immédiates et consécutives analogues, sauf quelques modifications ; ainsi, quand on a donné déjà la moitié de la dose, l'animal est très calme entre les injections et est dans une sorte d'état statique comportant 8 à 9 respirations par minute, 46 à 50 pulsations et 200 millimètres de mercure au lieu de 230 de pression (pression initiale). On voit que les troubles qui suivent les injections ne commencent qu'au moment où l'on a fait les deux tiers de l'injection ; le cœur s'accélère d'abord, puis baisse en entraînant la pression. La respiration s'accélère et augmente d'amplitude, puis se ralentit.

En somme, les effets sont de moins en moins accusés, mais toujours identiques. A la fin de l'expérience, la pression atteint 20 millimètres de mercure et il y a 5 respirations par minute.

Suites. — Mort quarante-huit heures après à la suite de phénomènes d'intoxication.

Autopsie. — Rien au cœur. Intestin congestionné. Foie un peu augmenté de volume et légèrement infectieux.

EXPÉRIENCE II

Chien, 15 kilogrammes, reçoit 54 centimètres cubes de staphylotoxine en injections intraveineuses de 5 ou de 9 centimètres cubes (soit 3 cc. 9 par kilogramme).

La première injection de 9 centimètres cubes produit des effets immédiats sur le cœur; la pression baisse, le cœur s'accélère, mais tous ces phénomènes sont bien moins accusés qu'après l'injection de toxine éberthienne. Ainsi jamais le cœur ne s'arrête et les pulsations, qui étaient de 86 à l'état normal, passent à 108 pendant que se font sentir les résultats de l'injection. La pression moyenne initiale était de 180 millimètres. Les mouvements respiratoires augmentent un peu de nombre et d'amplitude.

Une deuxième injection provoque la même chute de pression, qui se maintient plus longtemps (environ quatre-vingts secondes) et l'accélération du cœur, dont les systoles sont parfois très petites; elle amène aussi une phase d'excitation avec des mouvements respiratoires précipités. A la phase moyenne de l'intoxication, l'influence sur la pression est très accusée: elle est généralement de 150 millimètres, mais s'abaisse jusqu'à 120 millimètres. Les battements du cœur sont petits et rapides, la respiration est excessivement agitée et se modifie dans son rythme, l'expiration se faisant en deux temps. L'injection de 5 centimètres cubes détermine seulement une ébauche des phénomènes précédemment observés, une légère baisse de la pression par exemple.

Plus l'intoxication s'avance, plus les troubles décrits vont s'affaiblissant, tout en restant identiques à eux-mêmes. Quand l'animal a reçu au total 45 centimètres cubes de toxine, la pression moyenne n'est que de 138 millimètres.

A la fin de l'expérience, le pneumogastrique a gardé toute son excitabilité. L'animal a de grandes oscillations de pression comme si son système vaso-moteur était dans l'ataxie. La pression moyenne est de 130 millimètres, les respirations se chiffrent par 18 à la minute et les pulsations du cœur, très faibles, sont à 75. On a des troubles ataxiques considérables du cœur et de la respiration.

Suites. — Porté mourant à l'écurie. Diarrhée sanglante. Mort cinq jours après.

Autopsie. — Congestion pulmonaire; congestion de l'intestin et de l'estomac; foie infectieux.

EXPÉRIENCE III

Chien 8 kg. 150. — Reçoit en tout 52 centimètres cubes de toxine staphylococcique en injections intraveineuses par doses de 5 centimètres cubes et de 9 centimètres cubes (soit 6 cc. 5 par kilogramme). Durée de l'expérience : une heure.

L'animal, dès la première injection, présente de grandes oscillations de pression, avec des phénomènes de Cheyne-Stokes suivis de phases de respiration accélérée. De 130 millimètres la pression tombe à 90 millimètres : le cœur, ralenti d'abord, devient petit et rapide. L'animal se plaint, se défend et respire irrégulièrement. Puis la pression monte au point de dépasser le chiffre du début, pour s'abaisser ensuite et revenir à 90 millimètres en même temps que surviennent de nouveaux troubles cardiaques et respiratoires (60 respirations par minute), pendant une période qui dure plus d'une minute.

Une deuxième injection de 5 centimètres cubes cause des troubles analogues, mais moins accusés. Une troisième injection de 5 centimètres cubes provoque les mêmes troubles seulement au bout de 2 minutes : la pression passe de 120 à 70 millimètres, le pouls est petit et très faible, la

respiration se suspend même pendant quelques secondes pour reprendre plus rapide au moment où remonte la pression. Une quatrième injection de 5 centimètres cubes donne une baisse tardive de la pression et un arrêt de la respiration. Au milieu de l'expérience, la pression est à 110 millimètres.

Une quatrième injection de 9 centimètres cubes cette fois amène une baisse de la pression, un affaiblissement des pulsations et une dyspnée intense même avant la fin de l'inoculation. Puis tout redevient normal. Avec 9 centimètres cubes de bouillon on n'a pas de phénomènes plus marqués qu'avec 5 centimètres cubes par suite de l'accoutumance : il en sera de même pour les autres inoculations. Avec 7 centimètres cubes par exemple, on a des phénomènes moins accusés, surtout pas de pause respiratoire. A ce moment la pression est de 90 millimètres, le cœur bat à 240 pulsations par minute et les respirations sont de 75 dans le même laps de temps. Plus on attend, plus la pression oscille entre un maximum de 90 millimètres et un minimum de 60 millimètres. Les vasomoteurs sont dans un état ataxique inouï, le cœur s'accélère pour se ralentir vers la fin.

Mort le lendemain.

Autopsie : congestion assez vive de la muqueuse gastrique et de la muqueuse intestinale dans toute sa longueur au niveau des plis longitudinaux. Mucus rougeâtre dans la cavité de l'organe. Reins, rate et foie congestionnés. Poumons un peu congestionnés. Dans les cavités du cœur, caillots foncés, différents.

EXPÉRIENCE IV

Chien de 15 kilogrammes. — Reçoit alternativement une injection intraveineuse de toxine éberthienne et une de staphylotoxine, la toxine éberthienne provenant d'un autre

flacon que celle qui a servi précédemment. Au total, il reçoit 36 centimètres cubes de toxine éberthienne (soit 2 cc. 4 par kilogramme) et 27 centimètres cubes de staphylotoxine, (soit 1 cc. 8 par kilogramme), soit 4 cc. 2 par kilogramme des deux toxines réunies données par injections intraveineuses alternatives de 9 centimètres cubes chacune.

Ce chien semble peu sensible à ces inoculations : après chacune on observe bien une légère tachycardie, une baisse de pression et des troubles du rythme respiratoire analogues à ceux observés précédemment, mais on ne relève pas de troubles alarmants par leur intensité comme ceux que nous avons décrits. La pression artérielle baisse dans l'ensemble du tracé de 174 millimètres au début, à 150 millimètres; vers le milieu de l'expérience elle remonte et présente ensuite des oscillations spontanées.

Mort en dix-huit jours des suites de l'expérience.

Autopsie : au lieu de la congestion habituelle de l'estomac et de l'intestin, simple teinte gris plombé; foie infectieux; congestion des poumons. Cœur rempli de caillots fibrineux décolorés.

EXPÉRIENCE V

Chien 18 kilogrammes. — Injections intraveineuses de toxine éberthienne et de staphylotoxine mélangées à parties égales, par seringues de 9 centimètres cubes, de façon à atteindre la dose de 6 centimètres cubes par kilogramme de poids vif.

Au début, la pression est de 142 millimètres de mercure, on compte 19 respirations et 140 pulsations par minute.

Une minute après la première injection, la pression tombe jusqu'à 84 millimètres, le cœur s'accélère (180 pulsations par minute). Les plus intenses effets de l'injection se manifestent par une violente excitation et par de la dyspnée. Il est remarquable de voir la pression baisser

progressivement et mettre une minute et demie pour arriver au minimum. La pression se relève, arrive à 150; le cœur se ralentit en même temps mais ses pulsations (80 par minute) sont très énergiques et se font très bien sentir sur le tracé de la pression. Bientôt cependant la pression s'abaisse à nouveau et se fixe autour de 114. A ce moment une nouvelle injection de 9 centimètres cubes détermine du côté de la pression et du cœur des modifications analogues à la précédente : baisse de la pression à 87 millimètres; pouls petit, très dicrote, à 144; respirations moins amples avec périodiquement un mouvement respiratoire plus profond. On rapproche à une minute environ d'intervalle, 4 injections de 9 centimètres cubes; les respirations restent toujours peu fréquentes (28 par minute) avec quelques pauses expiratoires prolongées. La pression oscille autour de 100 millimètres et fléchit très légèrement après chaque injection, le cœur est toujours accéléré et petit. Après ces injections en série, la pression est à 90 millimètres, les respirations à 20 et le pouls, dicrote, à 100 : ces chiffres ne varient guère pendant une suite de 3 injections.

Pendant un arrêt de 10 à 15 minutes du tracé, la pression se relève à 160 en moyenne; le cœur bat à 100 pulsations très fortes, mais irrégulières dans leur rythme et leur amplitude; les respirations se chiffrent par 32. C'est là un état stationnaire qui subira des changements très minimes pendant que successivement on fait trois injections. Puis la pression graduellement tombe à 90 millimètres, les mouvements respiratoires sont superficiels et irréguliers (en moyenne 20 par minute), et on compte 100 pulsations petites et dicrotes : on a cessé toute injection et le chien demeure somnolent dans cet état statique, en proie à une diarrhée sanguinolente.

Mort dans la matinée du lendemain (température ultime 39 degrés). Autopsie : Congestion vive de l'estomac, de l'intestin et du rein.

Putréfaction hâtive. Cœur rempli de caillots diffluent.

Nous allons maintenant examiner les tracés pris au cours de ces expériences et en tenter une interprétation.

La toxine éberthienne produit en général des effets qu'il faut distinguer à la phase du début, à la phase moyenne et à la fin de l'intoxication. La première injection de toxine provoque une modification considérable du rythme du cœur et de la forme des pulsations : ainsi dans l'expérience I les pulsations passent de 74 à l'état normal à 41 dès le début de l'injection, cela quelques secondes après. Le tracé graphique des pulsations indique que le cœur d'abord faible et rapide, se ralentit ensuite en renforçant ses contractions. Même dans cette expérience, il est possible de constater un arrêt du cœur en diastole d'une durée de quinze secondes. La pression subit une chute parallèle de 230 (chiffre initial) à 160 millimètres, cet accident dont l'ensemble est très caractéristique nous a paru être tout à fait typique de l'intoxication éberthienne. D'ailleurs, l'arrêt du cœur en diastole a été déjà obtenu par Chantemesse et Lamy, au cours de leurs expériences sur le cœur de grenouille isolé. Chantemesse avait également observé de la tachycardie et un abaissement considérable de la pression chez le chien après injection intraveineuse de six centimètres cubes de toxine typhique. Nos résultats concordent donc sur ce point avec ceux des précédents expérimentateurs. A la phase moyenne de l'intoxication, l'organisme devient moins sensible à l'action de la toxine : le cœur reprend

en partie son rythme primitif, et on peut voir les pulsations assez régulières comme ensemble, très dicrotés, énergiques, passer par les chiffres de 60 à 72 par minute, et à la fin l'intoxication se poursuivant, le cœur faiblit à nouveau, devient arythmique, son impulsion est inégale. L'expérience finit sur un chiffre de 46 pulsations et avec une pression fixée à 200 millimètres après avoir passé à 210, à 220 et à 160. Les respirations sont peu modifiées, car aux trois phases que nous avons distinguées chaque période d'une minute renferme 6, 7 et 9 mouvements respiratoires. Le retentissement sur le système nerveux se traduit d'abord par des réactions violentes, de la souffrance, des plaintes, des mouvements de défense, mais, dès que le tiers de la dose toxique totale a pénétré dans son économie, l'animal est en proie à un état d'assoupissement et de demi-coma.

L'intoxication aiguë, déterminée chez le chien par la toxine éberthienne aux doses précitées, peut, semble-t-il, se définir ainsi : Elle produit des modifications certaines du rythme cardiaque (accélération passagère, tendance aux intermittences, ralentissement durable et, enfin, possibilité d'un arrêt temporaire en diastole) et des modifications de la pulsation cardiaque, qui devient irrégulière dans son amplitude, parfois avec un dicrotisme exagéré, alors que la pression baisse dans des proportions assez fortes, mais moins marquées que celles que donne l'influence de la staphylotoxine, ainsi que nous le verrons. En résumé, la toxine éberthienne paraît avoir une action plus cardiaque que vasomotrice.

Il ressort, au contraire, de nos expériences avec la toxine staphylococcique que ses effets sur le cœur sont en quelque sorte diamétralement opposés à l'action des produits solubles du bacille d'Eberth. C'est ainsi que si l'on note le nombre de pulsations, au début, au milieu et à la fin de l'empoisonnement staphylococcique, on trouve, dans un cas, que les pulsations de 68, à l'état normal, passent ensuite à 108, que plus loin elles passent de 90 à 130 par minute, pour atteindre finalement 75, soit un chiffre plus élevé qu'au début. Dans l'autre cas, le pouls varie dans des proportions plus considérables, sous l'influence d'une dose toxique plus forte : il s'élève de 64 pulsations à 240 (chiffre terminal) et passant par les intermédiaires de 120, 130, 150. Ces phénomènes d'excitation cardiaque, avec des doses fortes de toxine staphylococcique, sont très intéressants et s'accompagnent, au point de vue de la forme des pulsations, de modifications notables. L'ondée sanguine passe, en quelques secondes, par des amplitudes variées : de misérable et presque inappréciable, elle devient au contraire très forte et le pouls présente parfois un diérotisme exagéré : en somme, le cœur semble profondément ataxique.

Mais bien plus remarquables encore sont les troubles de la pression : ils impriment à ces graphiques un caractère tout particulier. On voit, pour juger dans l'ensemble, que la baisse de pression accompagne toujours l'introduction de staphylotoxine dans le sang : elle est moins prompte à s'établir que celle qui suit l'injection de toxine éberthienne, mais elle est plus considérable et, après un premier abaissement, la

pression se relève au voisinage de son niveau primitif et redescend ensuite spontanément pendant plusieurs minutes. Ce phénomène, dans l'interprétation duquel nous n'avons pas à entrer ici, est vraisemblablement exagéré par la vasodilatation considérable viscérale, dont nous trouvons la preuve à l'autopsie et que la diarrhée sanglante, présentée par l'animal en expérience vient démontrer ici. Cette action vasodilatatrice des produits solubles du staphylocoque avait été bien vue dès 1891, par M. le professeur Arloing, qui le premier signala l'hyperexcitabilité des centres nerveux vasodilatateurs, du fait de l'intoxication par ces sécrétions microbiennes. Les chiffres suivants de pression confirment ce que nous venons de dire. Nous notons, en effet, dans une expérience, la plus typique, un abaissement de pression de 130 millimètres au début à 90 millimètres après la première injection; à la phase préterminale, la pression passe à 70 et à 60 millimètres, soit moins de la moitié de la pression primitive, et termine à 90 millimètres. Toutefois, dans cette intoxication comme dans celle due aux produits eberthiens, il existe une période moyenne pendant laquelle l'organisme subit une sorte d'accoutumance aux effets du poison, où la pression oscille entre 120 et 140 millimètres.

Dans une autre expérience, les chiffres de début et de fin sont pour la pression de 180 et 130 millimètres avec une période intercalaire où le manomètre a marqué 160, 150 et 120 millimètres.

Les centres respiratoires sont aussi très profondément troublés, du début à la fin de l'expérience les

mouvements respiratoires, de 6, passent à 18 par minute ; dans un autre cas où l'intoxication a été plus forte, ils montent de 40 à 73 par minute. Outre cette ataxie des mouvements respiratoires, il y a un retentissement profond sur l'ensemble de l'organisme comme le montrent les phénomènes d'excitation générale initiaux auxquels succède un état de dépression intense. Nous tenons à signaler que nous avons dans un cas recherché l'excitabilité du pneumogastrique qui a été lié, sectionné, puis excité ; les phénomènes consécutifs enregistrés sur le tracé ont montré que cette propriété du nerf vague demeurait entière après cette intoxication.

Donc l'intoxication aiguë par la staphylotoxine se manifeste chez le chien par des modifications considérables du rythme du cœur. Mais, à l'inverse des intermittences, du ralentissement et de l'arrêt possible du cœur en diastole causés par les produits solubles du bacille d'Eberth, la staphylotoxine donne une accélération assez constante des battements cardiaques, d'autant plus marquée que la dose toxique est plus forte ; sa grande caractéristique réside dans l'abaissement de pression considérable, soutenu et profond, qu'elle engendre dans l'organisme même à des doses relativement faibles. Ce que nous résumerons ainsi : sans nier toute action cardiaque qui pourrait même être secondaire à l'action que nous allons indiquer, la staphylotoxine est surtout et avant tout vasodilatatrice.

Examinons maintenant les phénomènes consécutifs aux inoculations intraveineuses des deux toxines chez le même animal. Dans une première expérience

(exp. IV) les doses de produits solubles ont été données alternativement et de façon à ce que la quantité de toxine éberthienne atteigne 2 cc. 4 par kilogramme de poids vif de l'animal et celle de staphylotoxine, 1 cc. 8. Dans ces conditions on peut noter les mêmes actions alternatives des deux toxines, mais à la fin du tracé, l'action paralysante du poison typhique sur le cœur est compensée par l'action accélératrice de la toxine staphylococcique si bien que les pulsations passent de 60 à 80, 108 et enfin s'arrêtent à 100 au terme de l'expérience. Par contre, la pression, au lieu de subir l'abaissement considérable dû à la seule staphylotoxine, passe de 174 millimètres à 150 millimètres dès le début et reste à ce niveau jusqu'à la fin. Le nombre des respirations augmente toutes les fois qu'on injecte de la staphylotoxine pour retomber à un chiffre moindre quand la toxine eberthienne est administrée. Toutefois, comme les doses de poisons microbiens données au cours de cette expérience ont été peu fortes, on n'a pas eu à noter les phénomènes si intenses d'excitation et de perturbation des grandes fonctions générales : cette constatation nous conduit à penser que la quantité de toxine injectée doit être un important facteur dans la production des effets toxiques mais le temps nous a manqué pour étudier les variations de ces phénomènes cardiaques sous l'influence de doses plus ou moins fortes de toxine.

Dans une autre expérience, la staphylotoxine et la toxine typhique mélangées à parties égales ont été administrées à la dose de 6 centimètres cubes par kilogramme de poids vif : l'intoxication a été plus profonde

que dans l'expérience précédente. Le cœur a subi de profondes modifications dans sa contractilité comme le prouve le tracé du poulx, mais l'action ralentissante qu'exerce sur le cœur le poison typhique, est néanmoins masquée en partie par l'accélération des battements due à la diminution du travail mécanique qu'entraîne la vasodilatation provoquée par la staphylotoxine. Ainsi le poulx qui battait au début 140 fois par minute, donne 144 impulsions vers le milieu de l'expérience alors que la pression s'abaisse de 142 à 80 millimètres, et 100 à la fin pendant que le manomètre n'indique plus que 90 millimètres. Les pulsations au cours de l'expérience sont restées petites, irrégulières, dicrotes.

Notons en passant que les mouvements respiratoires sont peu modifiés (ils oscillent entre 19 et 20 par minute) et que l'animal qui au début a passé par une période d'excitation, est à la fin profondément touché et tombe dans un demi-coma.

Un tel résultat est bien inattendu : les deux toxines au lieu de surajouter leurs effets et de causer des accidents plus graves chez l'animal qui les reçoit même à doses élevées, le laissent au contraire dans un état d'indifférence fonctionnelle relative. La conclusion suivante se dégage de cette constatation dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés (espèce animale, dose de toxine, etc.). L'intoxication aiguë réalisée par le mélange à parties égales des deux poisons éberthien et staphylococcique, loin d'aggraver les symptômes de l'intoxication, provoque des effets d'ordre toxique moins marqués que si chacune des deux toxines agissait séparément. Chacune des deux,

nous l'avons vu, a sa caractéristique : la toxine typhique est plus cardiaque et la staphylotoxine plus vasomotrice. Les troubles résultant de leur mélange sont plus vasomoteurs que cardiaques. La fonction respiratoire, par suite des phénomènes de compensation signalés, est peu modifiée ; elle l'est cependant selon le mode où l'influencerait la toxine éberthienne seule.

Ainsi les graves effets du poison typhique sur le moteur cardiaque sont partiellement supprimés ou tout au moins masqués par l'association de la staphylotoxine à ce poison. Si l'expression ne paraissait audacieuse, si le mot de contrepoison pouvait s'employer au moment même où nous étudions l'action d'un poison sur l'organisme, nous dirions que la staphylotoxine agit dans ce cas comme antidote de la toxine éberthienne. Par quel mécanisme ? Sans sortir du terrain expérimental que nous ne voulons pas quitter, nous pouvons envisager l'hypothèse suivante : l'action paralysante de la toxine typhique sur le cœur semble avoir été annihilée en partie par l'hypotension provoquée par la staphylotoxine. La défaillance de l'organe est ainsi compensée par la diminution de la tâche à remplir : les signes de miopragie sont donc moins accentués. Le cœur est faible, mais ses forces suffisent encore pour un travail moindre que normalement. Peut-être aussi la staphylotoxine a-t-elle une action excitatrice propre sur les centres nerveux qui président à la circulation ? Mais cette hypothèse n'est plus de notre ressort.

Pouvons-nous aller plus loin et avancer que l'association, chez un typhique au décours de la fièvre, de

l'intoxication staphylococcique à son infection actuelle pourrait favoriser les troubles cardiaques et surtout les troubles vasomoteurs ? Une telle supposition ne nous paraît pas téméraire, et nous ajoutons même que le pronostic n'en serait peut-être pas notablement assombri, en raison des considérations que nous avons émises plus haut.

D'ailleurs la pathologie expérimentale nous apprend que dans quelques cas, les associations microbiennes peuvent exercer une action favorable : Roger cite le cas de la pustule maligne où les pyogènes qui se trouvent au niveau de la lésion entravent le développement du bacille charbonneux. L'érysipèle surtout exerce une action heureuse, selon certains auteurs, sur les lupus, sur les plaies ulcéreuses et les sarcomes. De tels faits montrent bien que les associations des bacilles ou de leurs produits solubles ne comportent pas fatalement une aggravation du pronostic.

Ce fait, en apparence paradoxal, que les infections associées, au moins celle du bacille d'Eberth, avec le staphylocoque, ne renforcent pas l'action nocive des poisons microbiens sur le cœur, s'accorde aussi avec certaines considérations cliniques. Potain avait remarqué que la fièvre typhoïde postgrippale évolue assez rapidement sans revêtir un caractère de réelle gravité. « Le pronostic ne semble pas aggravé du fait de l'infection grippale préexistante. » Il est vrai que Siredey avait fait des réserves quand Potain exposa sa manière de voir à la Société médicale des hôpitaux de Paris, et cita des formes sévères et même mortelles de cette fièvre typhoïde postgrippale. En tous cas dans l'infection

typhogrippale le cœur n'est pas atteint d'une façon notable, si grave que puisse être le pronostic de cette association des germes pathogènes. (Th. Martin, Montpellier 1903.) Par contre la streptococcie survenant au cours de la typhoïde est une complication des plus graves, s'accompagnant d'un redoublement de fièvre et de collapsus (Vincent). De même la diphthérie qui, venant compliquer une infection éberthienne entraîne la mort du sujet très rapidement dans le collapsus : il y a sans doute dans ces cas exaltation des effets nocifs des toxines. Il y aurait grand intérêt à réaliser, dans des conditions d'expérience analogues à celles que nous avons employées, des infections associées en combinant les produits solubles éberthiens avec ceux des bacilles qui provoquent les infections précédentes. On pourrait ainsi donner des règles de pronostic, dans le cas où la fièvre typhoïde se compliquerait d'une infection intercurrente. Notre travail ne restera d'ailleurs pas isolé, car d'autres expériences faites au Laboratoire de médecine expérimentale serviront bientôt de base à d'autres publications sur le rôle des infections associées dans la pathogénie des complications de la dothiéntérie. L'influence de la toxine éberthienne dans la pathogénie des troubles cardiaques au cours de la fièvre typhoïde semble donc absolument établi par les expériences relatées ; cet arrêt du cœur en diastole témoigne d'une action nocive incontestable. Mais est-ce le muscle qui est atteint ? Est-ce l'innervation qui est lésée ? Hutinel, qui s'était posé le même problème, avait imaginé qu'il y avait là une question d'intensité des phénomènes toxiques. « Dans les toxi-infections graves

l'action nocive s'exerce à la fois sur le muscle et sur le système nerveux. Si la toxi-infection qui atteint le muscle cardiaque a un caractère grave et une action rapide, le myocarde ne résiste pas... on ne trouve guère que des altérations musculaires. Plus souvent l'action est prolongée : on observe alors des lésions d'endartérite primitive et de néoformation conjonctive primitive. » — Mais ce n'est là qu'une vue de l'esprit qui ne s'appuie sur aucune constatation expérimentale. Pour nous, nous avons voulu seulement apporter quelques faits expérimentaux encore inédits concernant les effets des toxines éberthienne et staphylococcique sur l'appareil cardiovasculaire du Chien, pour tenter dans ce cas particulier la vérification de la doctrine des infections associées. Mais le problème était trop vaste pour pouvoir être résolu en une fois.

La pathogénie des troubles cardiaques au cours de la fièvre typhoïde ne pourra être élucidée que lorsqu'on aura quitté le domaine de l'hypothèse pour s'engager résolument dans la voie féconde de l'expérimentation. Le vieil adage de Baglivi demeure éternellement vrai : « *In medecina majorem vim facit experientia quam ratio.* »

CONCLUSIONS

I. Au cours de la fièvre typhoïde, le fonctionnement normal du cœur semble altéré dans la proportion d'un cas sur quatre en moyenne.

II. La fréquence de ces troubles cardiaques dans certaines conditions de temps et de milieu est telle qu'on est autorisé à leur reconnaître un caractère d'épidémicité.

III. Les malades dont le myocarde a été frappé soit par une infection, soit par une intoxication antérieure, sont plus disposés que d'autres à présenter ces troubles cardiaques.

IV. Parmi les diverses théories pathogéniques émises à ce sujet, la théorie des infections associées doit être particulièrement prise en considération.

V. Dans les conditions d'expérience où nous nous sommes placé, la toxine éberthienne semble avoir une action moins vasomotrice que cardiaque, et la staphylotoxine paraît être plus vasomotrice que cardiaque.

VI. L'intoxication aiguë réalisée par le mélange à parties égales des deux toxines revêt une forme où les troubles vasomoteurs l'emportent sur les troubles cardiaques. Néanmoins l'intoxication associée expérimentale ne produit pas sur le cœur des effets immédiats plus graves que l'intoxication éberthienne seule.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,

TEISSIER

Vu :

LE DOYEN,

HUGOUNENQ

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 17 novembre 1907.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,

JOUBIN

BIBLIOGRAPHIE

- ACHER-DUBOIS. — *La fréquence du pouls et l'élimination urinaire dans la fièvre typhoïde* (thèse, Paris, 1903-1904, n° 376).
- S. ARLOING. — *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, 1891-1893.
- F. ARLOING. — Toxicité des émulsions de bacilles de Koch (*Société de biologie*, 1903).
- ARTAUD. — *Contribution à l'étude de l'action physiologique des toxines microbiennes* (thèse, Lyon, 1894-1895, n° 1047).
- BACALOGLU. — *Le cœur dans la fièvre typhoïde* (thèse, Paris, 1900-1901, n° 110).
- BALTHAZARD. — *Toxine et antitoxine typhique* (thèse, Paris, 1902-1903, n° 534).
- BERNARD. — *De l'embryocardie tachycardique* (thèse, Paris, 1892-1893, n° 87).
- BERNHEIM. — De la forme cardiaque de la fièvre typhoïde (*Association française pour l'avancement des sciences*, La Rochelle, 1882).
- S. BERNHEIM. — Influence des maladies infectieuses sur le cœur (*XIII^e Congrès international de médecine*, Paris, 1900).
- BLACKADER. — La fièvre typhoïde dans l'enfance (*Arch. of Ped.*, septembre 1900).
- BOISSEAU. — *De la brachycardie au cours de la fièvre typhoïde* (thèse, Lyon, 1906-1907).
- BOULAUD. — *Considérations cliniques sur une série de cas de fièvre typhoïde* (thèse, Paris, 1899-1900, n° 89).
- BRANZON-BOURGOGNE. — *Troubles cardiaques de la scarlatine* (thèse, Montpellier, 1886-1887, n° 12).
- BROUARDEL et THOINOT. — *La fièvre typhoïde*, in Brouardel et Gilbert, Paris, 1905.

- Bulletin et Mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1869, 1883, 1894.
- Bulletin de la Société médicale des hôpitaux de Lyon*, 1906.
- CALAMET. — *La myocardite typhoïdique chez l'enfant* (thèse, Paris, 1901-1902, n° 247).
- CARRIÈRE et DANCOURT. — La tension artérielle dans la fièvre typhoïde chez l'enfant (*Revue de médecine*, juillet 1904).
- CHANTEMESSE et LAMY. — Effets des toxines microbiennes sur le cœur isolé (*XIII^e Congrès international de médecine*, Paris, 1900).
- CHARRIN. — *Leçons de pathogénie appliquée*, Paris, 1897.
- CHARRIN et GLEY. — Action des produits solubles du bacille pyocyanique sur le système vasomoteur (*Société de biologie*, 1891).
- CHARRIN et TEISSIER. — Modification de la pression artérielle sous l'influence des toxines pyocyaniques (*Compte rendu de l'Académie des sciences*, janvier 1893).
- DE CYON. — *Les nerfs du cœur*, Paris, 1903.
- J. COURMONT. — *Précis de bactériologie pratique*, Paris, 1903.
- DEMANGE. — Considérations sur la forme cardiaque de la fièvre typhoïde (*Revue de médecine*, 1885).
- DEWÈVRE. — La mort subite dans la fièvre typhoïde (*Archives générales de médecine*, octobre 1887).
- FABRE. — Des phénomènes cardiaques dans la fièvre typhoïde (*Gazette des hôpitaux*, novembre 1877).
- FÉRAUD. — *De la myocardite aiguë dans la fièvre typhoïde* thèse, Lyon, 1893-1894, n° 848).
- FERNET. — Des manifestations locales de la fièvre typhoïde (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, octobre 1894).
- FIESSINGER. — Sur la fièvre typhoïde à forme cardiaque (*Gazette médicale*, Paris, 24 mai 1890).
- GALLIARD. — La fièvre typhoïde chez les rhumatisants (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 9 novembre 1906).
- GILBERT. — *Les manifestations cardiaque de la fièvre typhoïde*, Paris, 1902-1903, n° 203).
- GRANCHER. — De quelques complications de la fièvre typhoïde (*Bulletin médical*, 1892).
- GRASSET. — *Clinique médicale* (1886-1890), Montpellier, 1891.
- GRELLETY. — *De la fièvre typhoïde*, Paris, 1883.
- GUINARD. — Variabilité des effets des toxines (*Société médicale*, Lyon, 15 novembre 1897).

- GUYARD. — *De la myocardite typhique* (thèse, Lyon, 1899-1900, n° 25).
- HAYEM. — Etude sur les myosites symptomatiques (*Archives de physiologie*, janvier-juin 1870).
- Des manifestations cardiaques de la fièvre typhoïde (*Progrès médical*, 17 juillet 1875).
- HUCHARD. — *Traité des maladies du cœur et des vaisseaux*.
- HUTINEL. — Les affections de l'appareil circulatoire (*Presse médicale*, 15 décembre 1900).
- JOSUÉ. — Hypertrophie cardiaque causée par l'adrénaline et la toxine typhique (*Société de biologie*, 15 octobre 1907).
- LANDOUZY et SIREDEY. — Contribution à l'étude de l'artérite typhoïdique (*Revue de médecine*, 1886).
- LANDOUZY. — La fièvre typhoïde dans ses rapports avec l'appareil vasculaire et cardiaque (*Gazette des hôpitaux*, 6 avril 1886).
- LE DANTEC. — *Leçons de pathologie générale*, Paris, 1906.
- LEMOINE. — De quelques formes cliniques de la fièvre typhoïde (*Nord médical*, 1^{er} juillet 1905).
- LION. — *De la nature des endocardites infectieuses* (thèse, Paris, 1889-1890, n° 225).
- H. MARTIN. — Pathogénie des scléroses dystrophiques (*Revue de médecine*, 1881-1886).
- MARTIN. — *L'infection typhogrippale* (th. Montpellier, 1902-03).
- MOLLARD. — Les troubles cardiaques dans la convalescence de la fièvre typhoïde (*Presse médicale*, 10 janvier 1900).
- MOSSÉ. — *Contribution à l'étude de la fièvre typhoïde chez les cardiaques* (thèse, Lyon, 1898-1899, n° 103).
- PETER et HALBRON. — La fièvre typhoïde chez l'enfant (*Archives générales de médecine*, 1906, n° 4).
- PLICQUE. — Le cœur dans la fièvre typhoïde (*Presse médicale*, 15 novembre 1896).
- POTAIN. — Transformation de la grippe en fièvre typhoïde (*Société médicale des hôpitaux de Paris*, 1^{er} juin 1906).
- RAMOND. — *La fièvre typhoïde expérimentale* (thèse Paris, 1897-1898, n° 314).
- RENAUT. — La myocardite segmentaire (*Gazette médicale*, Paris, 8 mars 1890).
- ROGER. — Action de quelques toxines sur le cœur (*Société de biologie*, janvier 1893).
- Poison cardiaque d'origine microbienne (*Archives de physiologie*, 1893, n° 5).

- ROQUE et CORNELOUP. — Endocardite végétante au cours de la fièvre typhoïde (*Société médicale*, Lyon, février 1905).
- ROQUE et ROUBIER. — Fièvre typhoïde avec pneumotypus (*Société médicale*, Lyon, 1906).
- RUEL DE SOUROUVRE DE GUÉFOSSE. — *La tachycardie typhique* (thèse, Lyon, 1897-1898, n° 225).
- SANARELLI. — La fièvre typhoïde expérimentale (*Annales de l'Institut Pasteur*, novembre 1892).
- TCHILIAN (Muron S.). — *La tachycardie d'origine bulbaire dans la fièvre typhoïde* (thèse, Paris, 1904-1905).
- TEISSIER (J.). — *Statistique des grandes maladies infectieuses à Lyon de 1880 à 1885*.
- Note sur un rythme cardiaque à trois temps avec albuminurie au cours de la fièvre typhoïde (*Association française pour l'avancement des sciences*, Alger, 1881).
 - Cours magistral (Les maladies du cœur), 1905-1906.
- TROUSSEAU. — *Cliniques médicales*.
- VINCENT. — Fièvre typhoïde récidivée. Endocardite végétante (*Mercure médical*, 17 février 1892).
- Association du streptocoque et du bacille typhique chez l'homme et les animaux (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1893).
- VITI. — L'endocardite secondo le moderne dottrine microbiche (*Atti della R. Accademia dei Fisiocritici di Siena*, série IV, 1890).
- WAHBY. — *Recherches expérimentales sur la toxine typhique* (thèse, Montpellier, 1903-1904, n° 2).
- WEBER et BLIND. — Pathogénie des myocardites (*Revue de médecine*, septembre 1896).
- WEILL. — *Traité des maladies du cœur chez l'enfant*, Paris, 1895.
- WILLAUME. — *De la forme cardiaque de la fièvre typhoïde* thèse, Nancy, 1886-1887, n° 244).
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION.	7
CHAPITRE PREMIER. — Etiologie (L'épidémicité, le terrain).	14
I. L'épidémicité	12
II. Le terrain	19
CHAPITRE II. — Pathogénie	24
CHAPITRE III. — Recherches expérimentales	37
CONCLUSIONS	57
BIBLIOGRAPHIE	59

